

Barranquilla, abril 16 de 1951

Profesor doctor Edmundo Rico—Bogotá.

Estimado profesor y amigo:

Me permito adjuntarle a la presente el manuscrito de un trabajo intitulado "Los Leucocitos Basófilos en la Endocrinopatía de las Glándulas Sexuales" que acabo de terminar rogándole, en caso que usted lo estime bien, entregarlo a la Revista de la Facultad para su publicación. Agradecería una pronta publicación, ya que están a punto de salir dos trabajos sobre el mismo tema en revistas alemanas y de los EE. U.U., y me gustaría mucho ver mi trabajo publicado primeramente en el país, ya que ha sido concebido aquí en Colombia.

Agradeciéndole mucho su buen interés que le merezca la presente y asegurándole del placer de prontas noticias suyas, me suscribo de usted atento y seguro colega y amigo,

ERNST THONNARD NEUMANN

Los Leucocitos Basófilos en la Endocrinopatía de Las Glándulas Sexuales

Por Ernst Thonnard Neumann,

M. D., Barranquilla. Dipl. American Board of Internal Medicine

Los leucocitos basófilos de la sangre normal humana (L. b. s.) no solamente constituyen el grupo menos numeroso ($\frac{1}{2}\%$) de las células componentes de la sangre, sino también su variación numérica en casos patológicos es insignificante y ha sido observada en unas pocas enfermedades únicamente. Así se ha visto un aumento de los L. b. s. encima del valor normal del $\frac{1}{2}\%$ en casos alérgicos y en cierto número de enfermedades de la sangre, como la policitemia, el ictero hemolítico, algunas anemias secundarias y las leucemias. También se ha observado su aumento en las enfermedades parenquimatosas del hígado. La literatura sobre los L. b. s. es escasa en relación con la muy abundante sobre las otras clases de células de la sangre periférica. Ya los nombres de las arriba citadas enfermedades de la sangre indican que su diagnóstico se determina por características señales hematológicas distintas del comportamiento de los L. b. s. y que la encontrada variación numérica de éstos tiene para el diagnóstico un valor secundario solamente.

Sobre la fisiología y patología de los L. b. s. hemos sabido muy poco a ciencia cierta, en contraste a los L. b. fijos del tejido que han sido investigados más de cerca ya desde Ehrlich. Entre ambos grupos celulares parecen existir relaciones recíprocas compensatorias. Así, la secreción de heparina comprobada para los L. b. del tejido, también ha sido supuesta para los L. b. s. La secreción de histamina por los L. b. es hasta el presente hipotética. Según se sepa, las posibles relaciones entre los procesos de la secreción interna y los L. b. en el

organismo humano no han sido todavía objeto de investigación. En los conejos grávidos sí se ha observado en el útero una fuerte disminución de los L. b. del tejido, acompañada de un aumento de los L. b. s.

En el análisis de hemogramas diferenciales de mujeres con desarreglos funcionales de la menstruación, el autor había observado en varios casos un aumento de los L. b. s. A consecuencia de estas observaciones ha empezado a hacer investigaciones en un mayor número de enfermas y se encontró que el aumento suele ocurrir con mucha frecuencia en mujeres que sufren de polimenorrea, menorragias y dismenorreas o uno de estos 3 estados. Además se ha comprobado que el aumento de los L. b. s. ocurrió con más frecuencia y más marcadamente durante los últimos días antes y los primeros días durante la menstruación. Las investigaciones se han extendido a mujeres con menstruación normal, demorada, escasa o ausente y a mujeres grávidas. Finalmente se ha incluido en las investigaciones a un grupo de hombres.

Se examinaron en total 166 mujeres y 20 hombres. Primero se hizo un examen clínico detenido para excluir cualquiera de las posibles causas conocidas del aumento de los L. b. s. Especialmente se verificó de que no existía alguna enfermedad infecciosa o de la sangre que hubiera podido influir la menstruación. El examen de la sangre se hizo de la extensión de una gota tomada del punto del dedo impregnado con el colorante de Wright o Leishman. Por razones de seguridad estadística, primero se diferenciaron unos 600 leucocitos a la vez y se encontró que a partir de 400 células el porcentaje de los L. b. quedaba constante. Se dio especial atención a un recuento de 400 leucocitos lo más continuo posible hecho al margen del preparado de grosor mediano y habiendo dejado un margen bilateral libre.

Algunas de las enfermas han podido ser vigiladas por un tiempo continuo bastante largo y en ellas se han observado las oscilaciones individuales de los L. b. s. durante el intermenstruo, la gravidez y bajo los efectos de un tratamiento administrado contra los desórdenes funcionales o del desarrollo sexual de que sufrían.

Los resultados de un solo recuento en todos los enfermos se hallan resumidos en la tabla siguiente:

MUJERES.

	Leucocitos basófilos sang.	
	A	B
	con 0 a $\frac{1}{2}\%$	con $\frac{3}{4}$ a 3%
1.—Poli-, dismenorrea, menorragia.	4	53
2.—Oligo-, hipomenorrea, amenorrea secundaria.	23	10
3.—Menstruación normal.	26	2
4.—Gravidez normal.	8	0
5.—Amenaza de aborto (a. habitual).	0	4
6.—a) Menopausia fisiológica.	6	9
b) Menopausia artificial.	3	4
7.—Tumores, inflamaciones, endometrios de los órganos sexuales.	6	0
8.—Hipertireosis.	2	1
9.—Hipotireosis.	3	2
	81	85
	Total: 166	

HOMBRES:

1.—Hombres y niños sanos.	15	0
2.—Niños con criptorquidismo.	1	4
	16	4
	Total: 20	

En la gran mayoría de los casos de L. b. s. aumentados, éstos mostraron un acrecentamiento hasta alrededor del 1%; el valor máximo encontrado fue del 3%, el cual se presentó 3 veces.

La tabla demuestra que la gran mayoría de las mujeres con poli-, hiper- o dismenorreas tenían los L. b. aumentados. El mismo cuadro mostraba las mujeres grávidas con tendencia a aborto habitual. Las 4 enfermas del grupo 1-A, que tenían un valor normal de los L. b. s., estaban todas de edad joven y sufrían de hipoplasia marcada del útero. De los restantes pacientes tenían valor normal de los L. b. s. las niñas en la prepubertad, las mujeres durante la gravidez normal

y las mujeres con menstruación normal, excepción hecha de dos jóvenes poco antes de la menarquia (Grupo 3-B). Igualmente se observaron valores normales en la mayoría de las mujeres con menstruación demorada y escasa, entre quienes se encontraban varias mujeres climáticas (Grupo 2-A).

Una excepción se notó en 7 enfermas climáticas (en el Grupo 2-B), que habían tenido hasta entonces menstruaciones escasas y demoradas. A continuación del tratamiento con sustancias estrógenas, se presentaron en ellas menstruaciones anticipadas y copiosas, acompañadas de un aumento del número de los L. b. s., hasta entonces normal. También en el caso de dos mujeres con amenorreas secundarias de larga duración se observó un aumento de los L. b. s. poco antes de la reaparición de la menstruación (en el Grupo 2-B). De las mujeres en la menopausia, más de la mitad tenían —y en parte hasta la senectud— un ligero aumento de los L. b. s. hasta un $\frac{3}{4}$ y 1% (Grupo 6-B). De 4 mujeres con menopausia artificial, después de histerectomía sin ovariectomía, tres tenían un aumento de los L. b. s. del 2 al 3%. En las mujeres con alteraciones patólogo-anatómicas comprobadas en los órganos sexuales, como quistes, inflamaciones y endometriosis, que habían provocado menstruaciones abundantes, no se presentó ningún aumento de los L. b. s. En los pequeños grupos de enfermas con hiper- o hipotiroidismo comprobado por el valor del metabolismo basal, la mayoría tenían los L. b. s. normales. En todos los enfermos que estaban en observación por bastante tiempo, se comprobó un paralelismo entre el desarrollo clínico de la enfermedad y los L. b. s. en cuanto a su variación numérica; es decir, el número de los L. b. s. se normalizó con la mejoría clínica, mientras las recaídas se vieron acompañadas de un nuevo acrecentamiento de los L. b. s.

Del grupo de control masculino, los 15 hombres y niños sanos tenían valores normales, mientras que los 5 niños con criptorquidia, cuatro tenían aumentos, es decir todos menos uno, en cuyo caso se había conseguido el descenso testicular ya con la primera inyección de 500 unidades de gonadotropina coriónica. En los 4 casos, después de haber conseguido el descenso testicular, se redujo el número aumentado de los L. b. s. al valor normal.

El carácter de los desórdenes en que se ha encontrado un aumento de los L. b. s. indica la presencia de una patogenesis hormonal. En los Grupos 1 y 5 probablemente existe una desviación del equilibrio normal entre las sustancias estrógenas y la progesterona en el sentido de una insuficiencia de esta última. En varios casos del Grupo 1 por medio de tomas de la temperatura basal se ha podido comprobar la

falta absoluta de ovulación o una insuficiencia en la formación de la progesterona. Como se sabe, el desarrollo y la maduración del folículo ovarial y de sus hormonas se produce en la primera mitad del intermenstruo bajo la influencia de la hormona de la maduración folicular de la glándula pituitaria, mientras en la segunda mitad, después de la ovulación y bajo el estímulo de la hormona luteinizante de la hipófisis, se produce la progesterona (u hormona del cuerpo lúteo). Consecuentemente, desde la mitad del intermenstruo, está elevándose el contenido de progesterona en la sangre, para alcanzar su valor máximo el 20º al 22º día del ciclo. Una deficiencia de progesterona se hará sentir por tanto más marcadamente en la semana antes de la menstruación, y más aún porque al mismo tiempo el nivel de la foliculina en la sangre alcanza su máximo también, de modo que en este preciso momento un desequilibrio entre ambas hormonas se hará presente en la forma más fuerte. En la clínica de los desórdenes funcionales de la menstruación en el sentido de una insuficiencia de progesterona, son exactamente los últimos días antes y los primeros durante la menstruación los que demuestran más claramente por un lado tanto los síntomas subjetivos como los indicios objetivos y por el otro son los días más apropiados para una terapia de sustitución eficaz por medio de la progesterona. Ahora bien, suponiendo la existencia de una relación entre los L. b. s. y la progesterona, podría presumirse que ésa se demostraría en forma más pronunciada en este momento; y así fue en realidad que la insuficiencia de la progesterona clínicamente comprobada iba acompañada de un aumento más constante y fuerte de los L. b. s. en los últimos días antes y los primeros durante la menstruación, mientras al principio del intermenstruo en los mismos enfermos faltaba el aumento muchas veces totalmente, y ocasionalmente podía ser comprobado a la mitad del intermenstruo, es decir al tiempo de la ovulación.

Las mujeres grávidas mostraron también un cuadro muy concluyente. En vista de que el organismo necesita durante la primera mitad de la gravidez cantidades especialmente grandes de la hormona coriónica luteinizante y de la progesterona, la insuficiencia de estas dos hormonas es de consecuencias especialmente graves en este preciso período y muchas veces provoca la muerte embrional y el aborto. La observación comparativa de los L. b. s. en los Grupos 4 y 5 demuestra que de las 8 mujeres del Grupo 4, cinco no tenían L. b. s. y 3 tenían números normales, mientras las mujeres con amenaza de aborto (Grupo 5) en repetidos exámenes acusaron L. b. s. aumentados, aumento que desapareció después de haber pasado la amenaza de aborto.

Sabido es que la formación del cuerpo amarillo durante la gravidez es en primer lugar función de la hormona gonadótropa producida por la placenta y el corión, mientras en el ciclo de la menstruación, esta función es ejercida por la hormona gonadótropa producida por la placenta y el corión, mientras en el ciclo de la menstruación, esta función es ejercida por la hormona gonadótropa de luteinización de la glándula pituitaria. Como ambas hormonas gonadótropas no son completamente idénticas —aunque ambas tienen la función de estimular la formación del cuerpo lúteo— se nos presenta la siguiente alternativa: o el número de L. b. s. se regula directamente por estas 2 hormonas gonadótropas luteinizantes o por vía de la progesterona.

La observación que cuatro mujeres jóvenes, a pesar de su polimenorrea y menorrágia (**Grupo 1-A**), **no tenían los L. b. s. aumentados**, parece contradecir nuestra hipótesis de una correlación entre esta forma de desórdenes funcionales de la menstruación y el aumento de los L. b. s. Pero las cuatro mujeres sufrían de una hipoplasia del útero, es decir, una novedad basada en la disfunción de ambos grupos hormonales del ovario o de sus estimulantes extraováricos; disfunción en la cual bien podría existir un equilibrio hormonal entre la insuficiente hormona folicular y la igualmente insuficiente hormona del cuerpo amarillo. Y las observaciones hechas en 7 mujeres climatéricas (**Grupo 2-B**) subrayan que es la falta de tal estado de equilibrio que provoca el aumento de los L. b. s. y no la cantidad de la progesterona en sí. En estas 7 mujeres del Grupo 2-B ocurrió un aumento de los L. b. s. después de haberles administrado sustancias estrógenas para combatir una oligomenorrea, sustancias que provocaron menstruaciones adelantadas y aumentadas. Iguales condiciones han de ser aceptadas para las restantes tres enfermas del Grupo 2-B, en las cuales la ocurrencia de una menstruación espontánea y profusa, después de un lapso amenorrico bastante largo, hace suponer una preponderancia temporal de la hormona folicular sobre la del cuerpo amarillo. Condiciones similares pueden ser aceptadas también en los 2 casos del Grupo 3-B. Aquí se trataba de una única ocurrencia del aumento de los L. b. s. al principio de la menarquia.

Para los 13 casos de L. b. s. aumentados en mujeres en la menopausia (**Grupo 6**), será necesaria una observación individual por un período más largo. En la sintomatología clínica de estas enfermas se hizo patente la ocurrencia frecuente de osteo-artrosis, que en la mayoría de los casos había motivado la consulta médica.

El comportamiento variable de las mujeres con hiper o hipotireosis demuestra las complicadas relaciones recíprocas existentes entre la

tiroides, hipófisis y el ovario, que no permiten una interpretación simplificante.

Los resultados obtenidos por la investigación de los hombres complementan y confirman la existencia de relaciones fisiológicas entre los L. b. s. y las hormonas de las glándulas sexuales. Enfrentados a las 15 personas masculinas sanas tenemos 5 niños con criptorquidismo, de quienes cuatro tenían L. b. s. aumentados. Este aumento desapareció después de haber conseguido el descenso testicular. Es importante anotar que la curación se consiguió con la gonadotropina coriónica, es decir, con aquella hormona producida por la orina de mujeres grávidas, que en las mujeres estimula la formación del cuerpo lúteo.

Basado en el material presentado, con un alto grado de probabilidad puede deducirse la existencia de una relación fisiológica entre el número de los L. b. s. y el funcionamiento de las glándulas sexuales. A este respecto se recuerda la existencia de las relaciones íntimas entre los eosinófilos y la función endocrina de la corteza de la glándula suprarrenal, cuyas 11= 17= oxisteroides producen una disminución de los eosinófilos en circulación. Una interdependencia recíproca entre los eosinófilos y los L. b. s., que ha sido conjeturada en procesos alérgicos, no ha podido ser observada en nuestras propias investigaciones. Las eosinofilia muchas veces encontradas en desórdenes alérgicos de la premenstruación en nuestras investigaciones no estaban necesariamente acompañadas de un aumento de los L. b. s. Investigaciones posteriores tendrán que ocuparse de la cuestión de las relaciones entre la posible formación de la heparina en los L. b. s. y las menstruaciones prolongadas y excesivas.

La importancia práctica del fenómeno de los L. b. s. aumentados en los desórdenes endocrinos de las glándulas sexuales es evidente. La terapia racional de tales desarreglos exige un diagnóstico exacto, el cual es muchas veces difícil a base de los síntomas clínicos únicamente, porque en el complicado juego recíproco entre hipófisis, tiroides y ovario —que todos intervienen en las funciones sexuales— no siempre es posible precisar la hormona responsable del desorden funcional. De los métodos biológicos y bioquímicos que sirven para la determinación del contenido hormonal en los flúidos del organismo, han alcanzado importancia práctica hasta el presente únicamente el metabolismo basal y las pruebas de gravidez, por causa de la complejidad de los demás métodos. Poco a poco están ganando en popularidad también la toma de la temperatura basal para determinar la función ovulatoria, y el examen citológico de la secreción vaginal para la determinación de la función estrógena. A estos exámenes no complicados

y al alcance del médico y del pequeño laboratorio clínico, *se asocia la investigación numérica de los L. b. s., como un método fácil, rápido y exacto.*

Preguntemos ahora: ¿Sobre qué nos informa el número de los L. b. s. excluyendo otras enfermedades provocativas de basofilia?

1º En las poli-, hiper- y dismenorreas, el aumento de los L. b. s. es indicio del carácter funcional-hormonal de los desórdenes y hace esperar una mejoría o desaparición de los mismos por medio de una terapia hormonal con progesterona o una terapia estimulante con gonadotropina coriónica, a menos que las glándulas sexuales sufran de cambios patológicos locales como inflamaciones, tumores, deformaciones y desórdenes del desarrollo.

Por el otro lado, la falta de un aumento de los L. b. s. en los arriba citados casos de desórdenes funcionales y habiendo tomado la sangre en el momento indicado, debiera dar motivo para hacer exámenes clínicos más detenidos o repetidos. En dos casos propios, hemorragias de supuesto carácter funcional, en los que por falta de un aumento de los L. b. s. se hizo un nuevo examen ginecológico, han podido ser reconocidas como causadas por pequeños fibromas, permitiendo así una pronta intervención quirúrgica.

2º El aumento de los L. b. s. durante los primeros meses de gravidez y todavía antes de presentarse hemorragias, es indicio de una insuficiencia de progesterona y debe indicar la necesidad de prontas medidas para prevenir la amenaza de aborto. Por este medio podrán evitarse abortos espontáneos en un porcentaje más alto que hasta ahora.

3º En casos de esterilidad de la mujer, el recuento de los L. b. s. es un auxiliar importante en el diagnóstico, en cuanto permite determinar rápidamente una ovulación deficiente o ausente.

4º En la menopausia, el aumento de los L. b. s. puede aconsejar un tratamiento con cuerpo lúteo para combatir algunos trastornos climatéricos.

5º En la terapia con sustancias estrógenas, el aumento de los L. b. s. es indicio de haberse producido hiperfolliculinismo.

6º En los casos de criptorquidismo infantil, el aumento de los L. b. s. permite diagnosticar el origen endocrino de la condición y promete por tanto un tratamiento satisfactorio con hormonas.

RESUMEN

De un grupo de 166 mujeres y 20 hombres, un total de 89 personas tenían los L. b. s. aumentados desde un $\frac{3}{4}$ hasta un 3%. De cincuenta y siete enfermas de poli-, hiper- y dismenorreas, un total de 53 tenían aumento de los L. b. s. Cuatro mujeres grávidas con amenaza de aborto tenían los L. b. s. aumentados, mientras que ocho mujeres en gravidez normal no tenían aumento alguno. De veintidós mujeres en la menopausia, trece tenían valores aumentados de L. b. s. De cinco niños con criptorquidismo, cuatro tenían aumento de los L. b. s., mientras que en un grupo de control de 15 hombres y niños sanos no se encontró aumento alguno.

Con la curación de los desórdenes funcionales y del desarrollo volvieron los L. b. s. a su valor normal.

El carácter de los desórdenes, que estaban acompañados de un aumento de los L. b. s., es indicio de una insuficiencia de la hormona del cuerpo lúteo respectivamente de la hormona correspondiente del organismo masculino.

Con esto, por primera vez se ha demostrado un nexo existente entre la secreción interna de las glándulas sexuales y el número de los leucocitos basófilos sanguíneos en circulación, y se hace hincapié en la importancia teórica y práctica de este fenómeno.